



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی

درمانی بوشهر

دانشکده پزشکی

گزارش نهایی پایان نامه دوره دکتری حرفه ای پزشکی

مقایسه میزان موفقیت کلومیفن سترات و لتروزول در

بروز حاملگی بعد از روش تلقیح داخل رحمی

منی (IUI) در زنان نازای مراجعه کننده به درمانگاه

زنان ابوالفضل (ع) 90-1389

دانشجو : ام البنین حسانی

استاد راهنما: دکتر شهناز احمدی

استادیار گروه زنان

اساتید مشاور:

دکتر الهام رحمانی : استادیار گروه زنان

دکتر نیلوفر معتمد : استادیار گروه پزشکی اجتماعی

این طرح با تصویب و حمایت مالی حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر اجرا گردیده است.

تیرماه ۱۳۹۱



قدردانی و تشکر :

حمد و ستایش نخست پروردگار متعال را که به یمن نعمت ولایت الطاف و رحمت خویش را بر ما ارزانی داشته است. سپس بر خود لازم می دانم سپاس ویژه خود را تقدیم کنم به:

پدر و مادر مهربانم که همیشه دعای خیرشان بدرقه راهم بوده و

همسر عزیزم که همیشه یار و همراه بوده و

خواهران و برادرانم که همواره راهنمایم بوده اند و

تمام بیمارانی که به بهای دردشان آموختم .

با کمال تشکر و قدردانی از :

استادان گرانقدر:

خانم دکتر شهناز احمدی

خانم دکتر الهام رحمانی

خانم دکتر نیلوفر معتمد

و دوستان خوبم خانم دکتر مهشید رنجبر و نسرین آقایبی و زهرا
جلالیان و نازنین دانش پور که در این راه یار و همراهم بوده
اند.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	فصل اول مقدمه
۲	۱-۱ کلیات
۲	۱-۱-۱ اپیدمیولوژی ناباروری
۶	۱-۱-۱-۱ علل ناباروری
۱۷	۱-۱-۱-۲ اندیکاسیون ارزیابی
۱۸	۱-۱-۱-۳ ارزیابی اولیه
۲۱	۱-۱-۱-۴ ارزیابی آزمایشگاهی
۲۶	۱-۱-۱-۵ تستهای ذخیره تخمدان
۲۷	۱-۱-۲ درمان ناباروری
۳۷	۱-۱-۲-۱ القاء تخمک گذاری
۴۳	۱-۲ بیان مسئله و ضرورت اجرای طرح
۴۶	۱-۳ اهداف و فرضیات طرح
۴۶	۱-۳-۱ اهداف اصلی طرح
۴۶	۱-۳-۲ اهداف فرعی طرح
۴۶	۱-۳-۳ اهداف کاربردی طرح
۴۷	۱-۳-۴ فرضیات یا سؤالات پژوهشی
۴۸	فصل دوم : مروری بر متون
۵۹	فصل سوم : مواد و روش کار
۶۰	۳-۱ مواد و روش کار

۶۳	۲-۳-آنالیز آماری
۶۴	فصل چهارم : نتایج
۷۵	فصل پنجم : بحث و نتیجه گیری
۸۱	فهرست منابع
۸۷	چکیده انگلیسی (<i>Abstract</i>)
۸۹	پیوست

چکیده

ناباروری یکی از شایع ترین شکایات پزشکی است که در 10-15% زوجها مشاهده می شود و درمانهای متفاوتی برای آن انجام می شود. یکی از روشهای درمانی IUI (تلقیح داخل رحمی مایع منی) می باشد که لازمه انجام آن تولید تخمک مؤثر می باشد. داروهای تحریک کننده تخمک گذاری لتروزول و کلومیفن سیتراست بصورت مجزا یا در ترکیب با گنادوتروپینها بوده اند که اینها برای انجام IUI در مطالعات مختلف مورد مقایسه قرار گرفته اند اما نتایج مشابهی نداشته اند. هدف ما از این مطالعه مقایسه این دو دارو از نظر میزان حاملگی در IUI برای تعیین پروتوکل اصلی در IUI می باشد. این مطالعه از نوع Randomized controlled trial می باشد. جامعه مورد مطالعه شامل ۶۵ بیمار نازای مراجعه کننده به کلینیک زنان طی سال 1389-90 بود که به دو گروه A (۳۱ نفر) و B (۳۴ نفر)، تقسیم شدند. در گروه A، قرص لتروزول با دوز 10mg روزانه و در گروه B، قرص کلومیفن سیتراست 100mg روزانه، از روز سوم قاعدگی بمدت ۵ روز تجویز شد. دوز و زمان تجویز گنادوتروپینها در دو گروه مشابه بود و زمانی که بر اساس سونوگرافیهای سریال تعداد فولیکولهای 18-22mm بین 2-5 عدد رسید آمپول hCG به میزان ده هزار واحد تزریق می شود. بین دو گروه از نظر میزان حاملگی شیمیایی (به ترتیب 33/3% و 26/5% ; $P=0/5$)، میزان حاملگی بالینی (20% و 14/7% ; $P=0/7$)، نتیجه نهایی شامل: سقط، تولد زنده و دوقلوئی، $P=0/3$ تفاوت معنی داری نداشتند. در این مطالعه تعداد

فولیکولهای بزرگتر از 14mm، میانگین ضخامت اندومتر، میزان حاملگی شیمیایی و کلینیکی و میزانهای سقط، تولد زنده و همچنین عوارض داروها (چندقلویی و OHSS) مورد بررسی قرار گرفت که از نظر آماری تفاوت معنی داری نداشتند. باتوجه به نتایج بدست آمده، به نظر می رسد که هر دو داروی کلومیفن سیترات و لتروزول می توانند بعنوان پروتوکل مناسب در IUI مورد استفاده قرار گیرند.

کلمات کلیدی: ناباروری، کلومیفن سیترات، لتروزول، گنادوتروپین، IUI، میزان حاملگی کلینیکی

فصل اول :

مقدمه

۱- کلیات

۱-۱-۱- اپیدمیولوژی ناباروری

ناباروری تقریباً در ۱۵-۱۰٪ از زوجها دیده می شود و بعنوان یک مشکل پزشکی، ۲/۷ میلیون زن را در سنین باروری در ایالات متحده درگیر کرده است.

طبق تعریف، ناباروری یعنی عدم وقوع بارداری بعد از یک سال مقاربت جنسی بدون استفاده از روشهای پیشگیری از بارداری می باشد. Fecundability یعنی شانس بارداری در هر چرخه قاعدگی و اصطلاح قدرت باردهی در هر چرخه معمولاً برای بیان میزان موفقیت هر یک از درمانهای ناباروری بکار می رود. انتظار می رود که در طی یک چرخه قاعدگی، ۲۵-۱۵٪ از زوجهاى جوان و سالم، باردار شوند. بعد از طی ۷ چرخه، باردهی به زیر ۱۰٪ می رسد و طی چرخه دوازدهم، تنها ۳٪ از زوجها باردار می شوند. در زوجهاى جوان بدون سابقه مشکوک اختلالات ناباروری، منطقی است که قبل از ۱ سال، بررسی به منظور کشف علت ناباروری را شروع نکنیم اما در زوجهاىی که بیماریهایی را دارند که باعث کاهش قدرت باروری می شوند و نیز در مواردی که سن مادر بالاست، باید بررسی ها را زودتر آغاز کرد. باردهی زنان در میانه های دهه چهارم زندگی، افت می کند و بنابراین منطقی است که در این گروه سنی، پس از ۶ ماه تلاش ناموفق به منظور باردار شدن، بررسی های تشخیصی و درمانی را برای ناباروری شروع کنیم.

ناباروری به دو نوع تقسیم می شود: ناباروری اولیه ، که در این حالت بارداری قبلا صورت نگرفته ، و ناباروری ثانویه ، که در این حالت بارداری قبلی وجود دارد اگرچه الزاما منجر به تولد نوزاد زنده نشده باشد.

برخلاف تصور عمومی ، میزان بروز کلی ناباروری در طول ۳ دهه گذشته بدون تغییر مانده است. با این وجود، بررسی و درمان ناباروری در طول این ۳ دهه به طور چشمگیری تغییر کرده است و تقاضا جهت درمان نازایی در چند دهه گذشته به طور قابل ملاحظه ای افزایش یافته است. سه پیشرفت عمده، بیشترین تأثیر را در این زمینه داشته اند. اولین پیشرفت، معرفی روش باروری آزمایشگاهی (IVF) و سایر فن آوریهای کمک باروری (ART) بود. دومین پیشرفت، تغییرات بوجود آمده در دموگرافی (جمعیت شناسی) است که سبب شده اند تعداد زیادی از زنان، در سنین بالاتر (که از نظر بیولوژیک قدرت باروری کمتری دارند) در صدد حامله شدن برآیند. سومین پیشرفت، پیشرفتهای حاصل در زمینه ی ART و موضوعات مربوط به «کاهش مرتبط با سن» باروری هستند که در کنار یکدیگر سبب جلب توجه رسانه های جمعی و افزایش آگاهی عمومی از ناباروری و درمانهای مدرن شده اند. افزایش در استفاده از درمان نازایی ، ریشه در عوامل بسیاری دارد: از جمله افزایش آگاهی از اینکه نازایی ، یک بیماری پزشکی است که در بسیاری از موارد ممکن است قابل درمان باشد و نیز تغییرات اجتماعی که منجر به افزایش سن زایمان شده اند. با این وجود ، علی رغم افزایش آگاهی از درمانهای موجود ، فقط ۴۳٪ از زوجی نازا جهت درمان مراجعه می کنند و فقط ۲۴٪ خواستار

درمانهای اختصاصی می شوند. کمتر از ۲٪ آنها از باروری آزمایشگاهی (IVF) یا دیگر انواع فناوری بارداری کمکی (ART) استفاده می کنند.

گرچه نازایی در میان زنان با وضعیت اجتماعی - اقتصادی پایین نسبتاً شایع تر است ، بیماران که جهت درمان نازایی مراجعه می کنند غالباً از وضعیت بالای اجتماعی - اقتصادی برخوردارند. احتمالاً دلیل استفاده بیشتر بیماران ثروتمند و تحصیلکرده تر از خدمات نازایی ، آشنایی و دسترسی بهتر به این خدمات است.

فیزیولوژی تولیدمثل در ارتباط با افزایش سن در طول زندگی جنینی، سلولهای زایا (germ cells) سرعت از طریق میتوز تکثیر پیدا می کنند و تا هفته ۲۰-۱۶ حاملگی، منجر به تشکیل تقریباً ۶-۷ میلیون اووگونی می شوند. از این زمان به بعد، کاهش جمعیت سلولهای زایا از طریق آپوپتوز (تحت تنظیم ژن)، به صورت تصاعدی و تغییرناپذیر شروع می شود. با تغییر شکل اووگونیا به اووسیتها بعد از وارد شدن آنها به اولین تقسیم میوز، تعداد سلولهای زایا در زمان تولد به ۱-۲ میلیون و در زمان شروع بلوغ به ۵۰۰-۳۰۰ هزار عدد کاهش می یابد. در طول ۴۰-۳۵ سال بعدی زندگی تولیدمثلی فرد، فقط حدود ۵۰۰-۴۰۰ عدد اووسیت تخمک گذاری می کنند و بقیه اووسیتها در اثر آترزی از بین می روند. در طول سالهای باروری، میزان کاهش فولیکولها تا ۳۷-۳۸ سالگی (زمانی که تقریباً ۲۵ هزار اووسیت باقی مانده است) نسبتاً پیوسته و تدریجی است؛ سپس این روند در طول ۱۵-۱۰ سال دوران پیش از یائسگی تسریع می شود. در زمان یائسگی، تعداد فولیکولهای باقیمانده به کمتر از هزار عدد می رسد. در

مجموع این مشاهدات مطرح می کنند که یائسگی زمانی رخ می دهد که تعداد فولیکولهای باقیمانده صرف نظرا از سن فرد در این زمان به کمتر از آستانه بحرانی (تقریباً هزار عدد) می رسد. بجز بیماریهایی که بافت تخمدان را تخریب می کنند و منجر به خارج کردن آن می شوند، تعداد کلی فولیکولهای موجود در زمان تولد و سنی که در آن سن تعداد این فولیکولها به طور مؤثر کاهش می یابد، به طور ژنتیکی تعیین می شود. در جمعیت های بارور طبیعی سن زن در آخرین زایمان که پایان دوره باروری زنان را مشخص می کند، با توجه به طیف وسیع سن یائسگی متغیر است، اما بطور متوسط ۱۰ سال زودتر از یائسگی رخ می دهد. علاوه بر این، صرف نظر از سن، در آن دسته از زنان که به تحریک با گنادوتروپین برونزا پاسخ ضعیفی می دهند، مشخصات سیکل قاعدگی مشابه مشخصات سیکلهایی هستند که بطور معمول در زنان مسن تر دارای سیکل قاعدگی دیده می شوند و در این افراد یائسگی زودتر اتفاق می افتد. این مشخصات مطرح می کنند که پاسخ ضعیف به تحریک تخمدان، به احتمال بسیار زیاد نشاندهنده مرحله گذر بین «شروع کاهش تسریع شده» و «از بین رفتن کامل باروری» است.

زمانی که سرعت کاهش فولیکولها در طی سالهای آخر باروری (البته قبل از هرگونه تغییر قابل تشخیص در نظم قاعدگی) شروع به افزایش می کند، افزایش مقادیر سرمی FSH نیز شروع می شود؛ غلظت LH ثابت باقی می ماند. این افزایش نامحسوس «منوتروپیک» در غلظت FSH در گردش خون، می تواند ناشی از تغییرات مرتبط با سن الگوی ضرباندار ترشح GnRh و یا ناشی از کاهش پیشرونده تعداد فولیکولها و میزان کمتر مهار فیدبکی ترشح FSH از هیپوفیز توسط هورمونهای تخمدان باشد. Inhibin B در مرحله فولیکولی، به موازات و یا حتی قبل از

شروع افزایش غلظت FSH کاهش می یابد. بعد از مدتی نیز مقادیر سرمی Inhibin A در مرحله لوتئال نیز کاهش می یابند. هر دو نوع Inhibin بطور انتخابی ترشح FSH را از هیپوفیز مهار می کنند.

شواهد نشان می دهد که کاهش مرتبط با سن باروری زنان و افزایش خطر سقط خودبخودی را عمدتاً می توان به کاهش پیشرونده ی تعداد فولیکولها و میزان بالای بروز اختلالات اووسیت های مسن نسبت داد. و آن هم بدلیل افزایش شیوع آنوپلوئیدی در اووسیت های پیر است که در اثر اختلال مکانیسمای تنظیمی حاکم بر تشکیل و عملکرد دوک تقسیم میوزی رخ می دهد. افزایش سن اثر نامطلوب قابل توجهی بر رحم ندارد. اگرچه با افزایش سن بر میزان ضایعات پاتولوژیک خوش خیم رحم (لیومیوماها، پولیپهای اندومتر، آدنومیوز) افزوده می شود.

۱-۱-۱-۱ علل ناباروری

قبل از شروع هرگونه بررسی رسمی، علل اصلی ناباروری و اجزای پایه برنامه ارزیابی ناباروری برای تعیین علت، باید به طور مفصل به زوج ها توضیح داده شوند.

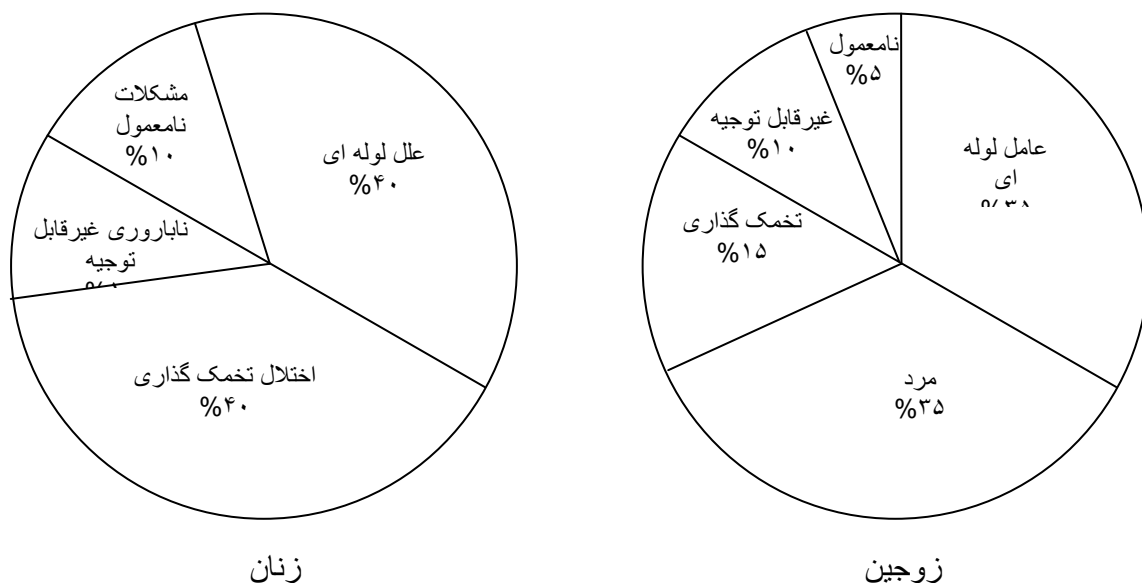
علل اصلی ناباروری عبارتند از: اختلال عملکرد تخمک گذاری (۱۵٪)، پاتالوژی لوله ای و صفاقی (۴۰-۳۰٪) و عوامل مردانه (۴۰-۳۰٪).

پاتولوژی رحمی عموماً ناشایع است و بقیه موارد عمدتاً غیر قابل توجیه هستند. میزان شیوع هر یک از علل به درجاتی بر اساس سن متغیر است.

اختلال عملکرد تخمک گذاری در زوج های جوان شایع تر از زوج های مسن است.

میزان شیوع عامل لوله ای و صفاقی مشابه است.

عوامل مردانه و ناباروری بدون توجیه تا حدودی در زوج های مسن تر شایع تر است.



عامل مردانه: اسپرم باید در زمان تخمک گذاری یا حوالی آن، در سرویکس یا نزدیکی آن

قرار بگیرد، به سمت لوله های فالوپ صعود کند و دارای ظرفیت بارورسازی اووسیت باشد.

عامل تخمدانی: باید تخمک گذاری اووسیت بالغ رخ بدهد. این عمل در شرایط ایده آل باید

به طور منظم، قابل پیش بینی و سیکلیک انجام شود.